Sanatorium Taubertal
Haus der Reichsversicherungsanstalt für Angestellte
Bad Mergentheim

Die klinische Bedeutung der Colibakterien bei Erkrankungen der Gallenwege

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Franz Nimz

aus Hammerstein
Grenzmark Posen-Westpreußen

Tag der Promotion: 28. Dezember 1937

Buchdruckerei C. Schönhuth, Bad Mergentheim.

M 444

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Siebeck
Referent: Professor Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die klinische Bedeutung der Colibakterien bei Erkrankungen der Gallenwege.

Unter den vielen Veröffentlichungen über die Erkrankungen der Gallenwege finden sich zahlreiche, die sich mit der Bakteriologie der Gallenwege befassen. Meist wurde diese Frage an Hand von Operations- und Leichenmaterial besprochen.

Vorliegende Arbeit will die **Bedeutung der bakteriologischen Gallensaftuntersuchungen nach Duodenalsondierung** und die **besondere Bedeutung der Colibakterien bei Gallenwegserkrankungen** aufweisen.

I a. Von den über 5000 im Sanatorium Taubertal in den Jahren 1930 bis 1936 beobachteten Gallen- und Leberkranken wurde das Duodenalsondenergebnis von 4461 Kranken klinisch und bakteriologisch ausgewertet.

Es fanden sich in den untersuchten Gallensäften:

Keine Keime	2225mal	= 49,9 %
Mischkulturen von Strepto- und Staphylokokken	1598mal	= 35,8 %
Typhus-, Paratyphus-, Friedländer-, Proteus- und Faecalis alcaligenes-bazillen	111mal	= 2,5 %
Colibakterien, oft vergesellschaftet mit **Enterokokken**	527mal	= 11,8 %

Gundermann (1), Hosemann (7), Edelmann (12) und andere haben auf die Bedeutung der Strepto- und Staphylokokken bei Gallenblasenerkrankungen hingewiesen. Trotz der sehr häufigen haematogen embolischen Verschleppung dieser Keime in die Gallenblasenwand fand Edelmann sie nur selten im Gallensaft. Meist gehen sie im Gallensaft zugrunde und entziehen sich dem Nachweis durch die Duodenalsonde.

Nach unseren Erfahrungen über bakteriologische Untersuchungen an operativ entfernten Gallenblasen ist dem bei Duodenalsondierung erhobenen Befund von Strepto- und Staphylokokken vor der Operation keine erhebliche Bedeutung beizumessen. Meist handelte es sich um Verunreinigungen, die in dem aus dem Operationsmaterial gewonnenen Gallensaft nicht mehr nachweisbar waren.

Aschoff (40) hat darauf hingewiesen, daß das Vorkommen von Typhusbazillen im Gallensaft als Ausscheidungsbakteriocholie ohne nachweisbare pathologisch anatomische Schädigungen auf die Gallenwege aufzufassen ist. Ueber die Pathogenität der Friedländer-, Proteus- und Faecalis alcaligenes-Bazillen bei Erkrankungen der Gallenwege gibt die Literatur wenig Anhaltspunkte.

Bei der bakteriologischen Auswertung der Duodenalsondengalle kommt eine große klinische Bedeutung nur den Enterokokken und den zur Coligruppe gehörenden Keimen zu.

Einen **Coliinfekt der Gallenwege** fanden wir bei etwa **12 % aller Kranken.** Mit auffallender Konstanz kehrt diese Zahl von etwa 12 % auch bei Betrachtung der einzelnen Jahresergebnisse wieder. Sollte aus der Regelmäßigkeit der Befunde der Schluß einer überhaupt allgemeinen Geltung statthaft sein, so wäre damit gesagt, daß **jeder 9. Gallenkranke einen Coliinfekt der Gallenwege** trägt.

I b. Die folgende Uebersicht zeigt, geordnet nach Krankheitsgruppen, das prozentuale Verhältnis der Kranken mit Coliinfekt zu den Gesamtgallen- und Leberkranken, die wir in den Jahren 1935 und 1936 beobachteten:

Steinfreie Gallenblasenentzündungen . .	759,	Colibakt.	51	= 6,7 %
Gallensteinerkrankungen	223,	„	30	= 13,5 %
Gallenblasenhalsverschlüsse	271,	„	63	= 23,2 %
Zustand nach Entfernung der Gallenblase .	159,	„	38	= 23,9 %
Lebererkrankungen (Hepatitis, Cholangitis, Cirrhosen)	199,	„	14	= 7,0 %
	1612,	Colibakt.	197	= 12,2 %

Die Diagnose Gallenblasenhalsverschluß gründet sich auf den negativen Ausfall des Gallenblasenfüllversuches und den gleichzeitig fehlenden Oelreflex bei Duodenalsondierung. Wenn auch nicht immer röntgenologisch der Steinnachweis geführt werden konnte, so geht man wohl nicht fehl in der Annahme, daß ein Verschluß des Gallenblasenhalses meistens verursacht ist durch Einklemmung eines Steines, was S c h u l z e (47) an Hand von Operationsmaterial belegt.

Die obige Uebersicht zeigt, daß ein **Coliinfekt** sich **häufig bei Steinerkrankungen** findet. Diese Annahme wird noch bekräftigt durch den hohen Prozentsatz der Kranken, bei denen die coliinfizierte, meist steingefüllte Gallenblase entfernt war. Nach unserer statistischen Zusammenstellung muß man annehmen, daß **bei jedem sechsten Gallensteinkranken** das Leiden durch einen **Coliinfekt** kompliziert ist.

I c. Die Frage, wie sich die **527 Kranken mit Coliinfekt der Gallenwege** in die einzelnen Krankheitsgruppen einordnen, beantwortet folgende Zusammenstellung:

Steinfreie Gallenblasenentzündungen	139 =	26,4 %	von 527
Gallensteinerkrankungen	87 =	16,5 %	„ 527
Gallenblasenhalsverschlüsse	162 =	30,7 %	„ 527
Zustand nach Entfernung der Gallenblase . .	92 =	17,5 %	„ 527
Lebererkrankungen (Hepatitis, Cholangitis, Lebercirrhosen)	47 =	8,9 %	„ 527

Auswertung: Fast die Hälfte aller Coliinfekte entfallen auf Steinerkrankungen und Gallenblasenhalsverschlüsse. Praktisch bedeutet dieses Ergebnis, daß man fast **bei jedem zweiten Kranken mit einem Coliinfekt der Gallenwege Steine** vermuten muß.

I d. Wenn aus den bisherigen statistischen Zusammenstellungen schon klar hervorging, daß der Coliinfekt der Gallenwege häufiger bei den erfahrungsgemäß schwerer verlaufenden Gallenerkrankungen gefunden wird, so lehrt folgende statistische Uebersicht, daß der Coliinfekt der Gallenwege im allgemeinen schwerer verläuft als die Gallenerkrankungen ohne Colibakterien. Die Uebersicht stellt, geordnet nach Krankheitsgruppen, den Coliinfekt den colifreien Gallenerkrankungen gegenüber und enthält die Prozentzahlen der ausgesprochen schwer verlaufenden Fälle, bei denen **schwere Koliken mit Temperatursteigerungen oder sogar mit Gelbsucht, hohem Fieber und Schüttelfrost einhergingen.**

	Coliinfekt.	Colifreie Erkrankg.
Steinfreie Gallenblasenentzündung	29,1 %	11,3 %
Gallensteinerkrankungen	55,9 %	15,5 %
Gallenblasenhalsverschlüsse	62,8 %	28,3 %
Zustand nach Entfernung der Gallenblase	78,0 %	29,0 %
Lebererkrankungen (Hepatitis, Cholangitis, Lebercirrhosen)	25,0 %	2,0 %

Auswertung: Beim Coliinfekt überwiegen die schweren Krankheitsverläufe eindeutig. Wenn schon auffällt, daß fast 30 % aller Colicholecystitiden schwer verliefen, so tritt die Schwere des Colibildes deutlich bei den Steinerkrankungen (55,9 %), mehr noch bei den Halsverschlüssen (62,8 %) in Erscheinung. Ganz besonders hoch ist der Prozentsatz bei den Operierten mit 78,0 %. Bei den geringen Zahlen der Leberkranken haben die errechneten Prozentzahlen wohl nicht die Bedeutung wie bei den anderen Krankheitsgruppen. Immerhin ist auch hier der schwere Verlauf des Coliinfektes im Vergleich zu den colifreien Erkrankungen derselben Gruppe auffällig.

II a. Typischer Verlauf des schweren Coliinfektes:

Nach harmlosen Beschwerden — Oberbauchdruck, Völlegefühl, Appetitlosigkeit, allgemeiner Mattigkeit — auf Diätfehler oder ohne ersichtlichen Grund, manchmal nach scheinbar harmloser Durchfallsperiode **schwerer Kolikanfall im rechten Oberbauch, Temperaturanstieg auf 39—40°, Schüttelfröste, Gelbsucht. Rascher Kräfteverfall.** Selten behält die Temperaturkurve Sepsischarakter, häufiger kritischer Absturz auf subfebrile Höhe für einige Tage, um dann erneut auf etwa 40° anzusteigen. **Malariaähnlicher Verlauf.** Nach Abklingen dieser bedrohlichen Erscheinungen bestehen subfebrile Temperaturen noch lange Zeit fort und erinnern an eine **Lentasepsis.** Auffallend schlecht bleibt das Allgemeinbefinden der Kranken. Sie fühlen sich schlapp und müde, der Gesichtsausdruck ist matt, die Hautfarbe zeigt ein welkes Grau, dem ein nie ganz schwindender Schimmer von Gelb beigemischt bleibt. Die Leber ist groß, derb, schmerzempfindlich und weist beim Gallenblasenhalsverschluß durch Steine oft in ihrem Rande einen deutlich tastbaren, der verschlossenen Gallenblase entsprechenden Wulst auf. So gleichen die Kranken langsam dahinsiechenden **Carcinomkranken.**

In stetem Wechsel von schweren, stürmischen und hartnäckig schleichenden Krankheitsperioden werden sie ihres Lebens nie ganz

froh, schweben in dauernder Angst vor neuen akuten Schüben und verlieren den Glauben an ihre Genesung. So entwickelt sich manchmal im Verlauf von 2 bis 3 Jahren eine cholangische Lebercirrhose.

II b. Atypisch, chronisch-schleichend verlaufende Form des Coliinfektes.

Mehr als die Hälfte der Colicholecystitiden und Lebererkrankungen weisen nicht die schweren Zeichen des typisch verlaufenden Coliinfektes auf. Oberbauchdruck, ab und zu auftretende Kolikanfälle, oft übersehene abendliche Temperaturerhöhungen sind oft viele Jahre bestehende einzige Symptome. Und doch finden sich auch bei ihnen meistens Auffälligkeiten, die nicht in den Rahmen einer komplikationslosen, colifreien Gallenerkrankung passen. So bleibt einmal das **schlechte Allgemeinbefinden in der anfallsfreien Zeit** unerklärlich. Bei einem anderen steht die große, derbe Leber im krassen Gegensatz zur verhältnismäßig kurzen Dauer der leichten Beschwerden. Bei einem dritten findet sich keine Ursache für die zeitweise auftretenden Schüttelfröste bei nur leichten, ziehenden und drückenden Schmerzen im rechten Oberbauch. Gar nicht so selten steht eine röntgenologisch steinfrei gefundene, gut gefüllte Gallenblase im Gegensatz zur Hartnäckigkeit der geklagten, therapieresistenten Beschwerden.

II c. Die **Differentialdiagnose** begegnet bei den typisch verlaufenden Fällen keinen großen Schwierigkeiten. Trotzdem wird bei bestehender Gelbsucht auch bei sorgsamster Erhebung der Anamnese ein **Choledochusverschluß** zu Anfang schwer auszuschließen sein. Unmöglich wird häufig die Abgrenzung der eitrigen Colicholangitis gegen den **Leberabsceß** sein, zumal es im Verlauf der septischen Cholangitis zu kleinen und größeren Abscedierungen kommt. Durch anamnestische Erhebungen sind **Spätabscesse nach Typhus und Amöbenruhr** auszuschließen. Die fehlende Eosinophilie im Blute und der negative Ausfall der Echinokokkenreaktion lassen die **Vereiterung einer Echinokokkencyste** ausschalten.

Erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereitet der uncharakteristische Verlauf des schleichenden Coliinfektes. Stechende Schmerzen in Rücken und Schulterblatt mit begleitenden subfebrilen Temperaturen lenken fälschlich den Verdacht auf eine **Tuberkulose der Lungen.** Bei dem schlechten Allgemeinzustand, den von subfebrilen Temperaturen begleiteten Oberbauchschmerzen wird man an eine **Mesenterialdrüsentuberkulose** denken, besonders dann, wenn nebenhergehende Durchfälle den Beschwerdenkomplex verschleiern. Selbst eine **Lymphogranulomatose** wird man in Erwägung ziehen. Begleitet ein Milztumor die chronisch septischen Symptome einer Colicholangitis, so wird der Verdacht auf eine infektiöse Baucherkrankung, z. B. **Morbus Bang** naheliegen.

Alle Bemühungen, den vermuteten Eiterherd zu finden, scheitern, bis dann bei Duodenalsondierung Colibakterien im Gallensaft gefunden werden.

Ohne die sämtlichen Möglichkeiten differentialdiagnostischer Irrtümer erschöpfend dargestellt zu haben, glauben wir, durch die An-

deutungen gezeigt zu haben, wie mannigfach Fehldiagnosen sein können.

Bei allen unklaren, unter dem Bilde einer chronischen Sepsis verlaufenden Erkrankungen ist die bakteriologische Auswertung des Duodenalsondenergebnisses mit zur differentialdiagnostischen Klärung heranzuziehen.

III. Infektionsweg.

Uebereinstimmend bestätigen die meisten Untersucher die **Keimfreiheit des Duodenum im gesunden Organismus.** Zuletzt hat Brugsch (46) in einer Abhandlung über die Infektion des Zwölffingerdarmes darauf hingewiesen. Erst in den unteren Dünndarmabschnitten, im oberen Ileum beginnend, findet sich allmählich das Bild der Dickdarmflora mit dem Hervortreten der Colibakterien. Die gründlichen Untersuchungen von Catel und Pallaschke (14) über experimentelle Erzeugung von Enteritis durch Colibakterien bekräftigen die Ansicht, daß die Besiedlung der oberen Dünndarmabschnitte, besonders von Duodenum und Magen mit Colibakterien einen krankhaften Zustand darstellt. Auch die Frage über die Keimfreiheit von Leber und Gallenwegen ist mehrfach erörtert worden. Brütt (4) fand beim **Gesunden die Leber meist keimfrei.** Selbst bei Erkrankungen des Pfortadergebietes waren Keime nur in 24 % der untersuchten Lebern nachweisbar.

Bakteriell-toxische Infektionen der Leber und Gallenwege können bei Resistenzverminderung des Organes und hoher Virulenz der Keime zustandekommen:

1. haematogen auf dem Wege über die Arteria hepatica;
2. haematogen auf dem Wege über die Pfortader;
3. lymphogen;
4. ascendierend entero-cholangiogen.

Die Möglichkeit der haematogenen Verschleppung von Keimen auf dem Wege über die Arteria hepatica, die für die Entstehung eines toxischen Leberparenchymschadens, z.B. bei Streptokokkeninfektionen, eine so ernste Rolle spielt, scheidet nach unseren Erfahrungen für die Colibakterien praktisch aus. Eine Infektion durch Colibakterien wird immer dann gegeben sein, wenn eitrige Prozesse im Dickdarmgebiet spielen, um so mehr, als bei dem vermehrten Abfall toxischer Stoffwechselprodukte eine Resistenzverminderung der Leber die Infektion auf dem Pfortaderweg begünstigt. Daß durch Anlagerung colihaltiger Organe an die Gallenblase die Möglichkeit einer Infektion gegeben ist, leuchtet ein. Eine Gefahr besteht aber wahrscheinlich nur dann, wenn nach entzündlichen Verklebungen die Ueberwanderung auf dem Lymphwege vorbereitet ist.

Nach unseren Erfahrungen gehören aber Infektionen der Gallenwege durch Colibakterien auf den eben genannten Wegen zu den Seltenheiten. In den allermeisten Fällen wird die Infektion zustandekommen ascendierend entero-cholangiogen.

IV. Mögliche Ursachen für die aufsteigende enterogene Infektion. Die Literatur bringt mehrfach Hinweise über die Bedeutung hoher Salzsäurewerte für die Baktericidie des Magensaftes. Jaure und Busurin (19) berichten über optimale baktericide Wirkung des Magensaftes bei Säurewerten von 60—70. Mit abnehmendem Säuregehalt sinkt die baktericide Kraft. Löhr (34) fand im anaciden Magensaft dieselben Keime wie im Ileum und folgert, daß die baktericide Kraft des Magens sich über Duodenum und obere Dünndarmabschnitte hin erstrecke. Berkeley Moynihan (16) wirft die Frage von der Bedeutung der Salzsäureverhältnisse im Magen für die Infektion der Gallenwege auf. Er fand bei 66 % seiner Kranken mit Untersäuerung des Magens die Gallenblase infiziert.

Folgende Uebersicht zeigt die Beziehungen der Magensäurewerte zu Gallenerkrankungen und stellt die Befunde bei colifreien Gallenblasenerkrankungen solchen gegenüber, bei denen die Erkrankung kompliziert war durch Colibakterien.

I. Magennüchternsäureuntersuchungen:

	bei 388 Kranken ohne Colibakterien in den Gallenwegen		bei 166 Kranken mit Colibakterien in Gallenwegen	
anacide	(148)	38 %	(109)	66 %
sub.-normac.	(158)	40 %	(44)	26 %
hyperacide	(82)	22 %	(13)	8 %

II. Magensäurewerte nach fraktionierter Ausheberung:

	bei 97 Kranken ohne Colibakterien in den Gallenwegen		bei 65 Kranken mit Colibakterien in Gallenwegen	
anacide	(8)	8 %	(23)	35 %
sub.-normac.	(53)	55 %	(28)	43 %
hyperacide	(36)	37 %	(14)	22 %

Zu I.: Bei allen Kranken kommen Anacidität, Sub.-Normacidität in wechselndem Maße vor. Verhältnismäßig niedrig ist die Zahl der Kranken mit Uebersäuerung. Auffallend niedrig ist sie beim Coliinfekt der Gallenwege, während die Zahl der Anaciden hier ungewöhnlich hoch ist.

Zu II.: Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die fraktionierte Ausheberung nur bei Kranken mit Uebersäuerungsbeschwerden durchgeführt wurde, fällt besonders beim Coliinfekt der Gallenwege die niedere Zahl der wirklichen Uebersäuerungen auf im Gegensatz zur wider Erwarten hohen der Anaciden. Wenn schon hieraus hervorgeht, daß eine Coliinfektion der Gallenwege sich häufig bei Anacidität des Magens ausbreitet, so wird durch folgende Beobachtung diese Wahrscheinlichkeit in hohem Maße gestützt: Nie fanden wir Colibakterien im hyperaciden Magensaft beim Ulcus duodeni. Ja, man kann fast sagen, daß das Ulcus duodeni mit Uebersäuerung einen Vollschutz gegen den aufsteigenden Coliinfekt bietet. Fast regelmäßig fanden wir dagegen im anaciden Magensaft nach Resektion des salzsäurebilden-

den Antrum Colibakterien. Bei mehreren Kranken, die lange Zeit nach Magenresektion mit anaciden Coligastritiden in unsere Behandlung kamen, bestanden Beschwerden, die auf eine Mitbeteiligung der Gallenwege, vielleicht verursacht durch Colibakterien, hindeuteten. Der Einwand, daß durch eingreifende anatomische Veränderungen, wie sie bei Magenresektion durch Anlegen colihaltiger Dünndarmschlingen an den Magen gegeben seien, Colibakterien gewissermaßen in den Magen hineingeschleppt würden, ist nicht stichhaltig. Denn nie konnten wir im hyperaciden Magensaft bei Gastroenterostomierten Colibakterien nachweisen, wo doch die anatomischen Verhältnisse ganz ähnliche sind.

Anacidität und Subacidität des Magens gefährden also die Keimfreiheit von Magen, Duodenum und Gallenwegen.

Es ist anzunehmen, daß im Gefolge von Salzsäuremangel im Magen krankhafte Zustände im Duodenum geschaffen werden, die nicht ohne Bedeutung für den Keimgehalt des oberen Dünndarms sind. Seeber (10) fand bei bakteriologischen Untersuchungen des Duodenalsaftes Colibakterien, wenn sich der pH-Spiegel um 7,2 bewegte. Regelmäßig keimfrei fand er das Duodenum bei pH um 6,8. Anacidität scheint bei der Verschiebung der pH nach der alkalischen Seite hin eine wesentliche Rolle zu spielen. Unklar ist noch, wie sich bei derartigen Störungen des chemischen Gleichgewichts die Fermente aus Gallen- und Pankreassaft verhalten. Denkbar wäre, daß mit einer Störung der Correlation der Fermente im Duodenum die Widerstandskraft zur Erhaltung der Keimfreiheit der oberen Dünndarmabschnitte sinkt und so dem aufsteigenden Infekt der Weg geebnet wird.

Das Auftreten gastrogener Diarrhoe bei Anacidität ist bekannt. Wir beobachteten, daß bei solchen Durchfallsperioden ein latenter Coliinfekt der Gallenwege akut aufflammte, und suchen die Erklärung hierfür in einer Resistenzverminderung der Leber durch toxische Schädigung bei gleichzeitiger Virulenzsteigerung der Colibakterien in den Gallenwegen. Daß die Besiedlung des Dünndarms mit krankhaften Keimen jeglicher Art bei Säuremangel des Magens begünstigt wird, geht aus einer Arbeit Hoffmann's (48) hervor, der als auffällige Begleitsymptome der Lambliosis der Gallenwege Anacidität und katarrhalische Reizzustände des Dünndarms anführt und die Vergesellschaftung von Lamblien mit Colibakterien bei 24 % seiner Kranken hervorhebt.

Und doch sind die ätiologischen Beziehungen des Säuremangels zum Coliinfekt der Gallenwege nicht eindeutig. Oft fanden wir den Magensaft bei Anacidität keimfrei. Andererseits beweist die statistische Uebersicht (S. 8), daß selbst Hyperacidität keinen sicheren Schutz gegen die Coliinfektion der Gallenwege bietet, nach unseren Erfahrungen besonders dann nicht, wenn gleichzeitig ein Gallensteinleiden besteht.

Bei akuten Gastro-Enteritiden kommt es sicher häufiger zum vorübergehenden Aufsteigen der Dickdarmflora in die oberen Dünndarm-

abschnitte als allgemein angenommen wird. Zur Manifestierung eines Coliinfektes in den Gallenwegen sind aber wohl immer Gallenflußstörungen notwendig, mögen ihnen nun motorische, auf hormonal nervöser Grundlage entstandene Dysfunktionen oder mechanische Hindernisse zugrunde liegen. Wir machten die Erfahrung, daß das Bild des chronischen Infektes mit seinen akut-rezidivierenden Schüben um so ausgeprägter wurde, je mehr Schwierigkeiten dem Gallenfluß im Wege standen. Hatte sich der Coliinfekt erst in eine Steinblase eingeschlichen, so fanden wir bei mehrfachen Duodenalsondenkontrollen, selbst nach Jahren, Colibakterien im Gallensaft. Es ist wohl sicher, daß die anhaltenden krankhaften Störungen bei Steingallenblasen dabei zur Aufwanderung von Colibakterien in die intrahepatischen Gallenwege geführt hatten. In Fällen, in denen die Gallenflußstörungen noch größere Ausmaße annahmen, war die regelmäßige Wiederkehr von Colibakterien im Gallensaft ebenso auffällig. So konnten wir bei mechanischem Verschluß des Choledochus durch raumbeengende Prozesse in der Umgebung in sieben Fällen von choledochusstenosierendem Pankreaskopfcarcinom Colibakterien im gallehaltigen Duodenalsaft nachweisen.

Nicht immer ist die Ursache der Gallenflußstörung so klar wie bei mechanisch stenosierenden Prozessen. Die Disposition bei vegetativ übererregbaren Menschen mit hormonaler Störung der Innervation spielt sicher eine nicht zu unterschätzende Rolle. Kommen noch andere begünstigende Momente hinzu, wie z. B. unregelmäßige Lebensweise mit langen Pausen zwischen den einzelnen Mahlzeiten, so dürfte eine erhöhte Bereitschaft für die aufsteigende Infektion vorhanden sein. Aschoff (40) fand prall gefüllte Gallenblasen beim Speiseröhrenkrebs und spricht von Hungergallenblasen und der Möglichkeit einer Infektion in solchen Gallenblasen.

Erkrankungen der Leber bilden nach unserer statistischen Zusammenstellung in etwa 9 % der Fälle die Grundlage, auf der sich ein Coliinfekt entwickelt. Nicht in allen Fällen war die Genese der Erkrankung klar. Bei den einen hatte chronischer Alkoholgenuß zur Cirrhose geführt, andere hatten eine Malaria mit jahrelang wiederkehrenden Fieberattacken durchgemacht, wieder andere litten seit langer Zeit an chronischer Obstipation, in deren Verlauf es vielleicht zur schleichend toxischen Leberschädigung gekommen war. Bei anderen wieder fand sich in der Anamnese eine chronische Enteritis, eine überstandene Ruhr oder ein Paratyphus. Manchmal konnte man annehmen, daß eine wenig resistente, anfällige Leber bei Thyreotoxikosen oder die diabetische Fettleber dem aufsteigenden Infekt Vorschub geleistet hatten, manchmal blieb die Ursache der Erkrankung ganz unklar. Eins war in den langen Krankengeschichten immer auffallend: Mit der Aufpfropfung eines Coliinfektes auf das ursprüngliche Leiden war eine deutliche Verschlimmerung aufgetreten. Bei Lebercirrhosen waren die allgemeinen gastritischen und Oberbauchbeschwerden abgelöst worden durch hohe Temperaturanstiege und Schüttelfröste mit mehr oder weniger intensiver Gelbsucht. Bei Malariakranken, die jahrelang keine Fieberattacken gehabt hatten, konnte man bei dem

ähnlichen Fieberverlauf an das Wiederaufflackern der alten Malaria denken.

Bei einigen Kranken mit luischen Gummenlebern fanden wir Colibakterien im Gallensaft. Daß es sich hier nicht um eine harmlose Bakteriocholie handelte, sondern um eine schwere bakterielle Schädigung der Gallengänge mit toxischer Wirkung auf das Leberparenchym, zeigt der stürmische Verlauf mit den hohen Temperaturanstiegen und den Schüttelfrösten mit schwerstem Ikterus. So entstand das typische Bild des Coliinfektes der Gallenwege, das wir in seiner ausgesprochenen Form so häufig beim coliinfizierten Gallensteinleiden sahen. Hier wäre die Frage aufzuwerfen, ob nicht in allen Fällen das sogenannte luische Heparfieber verursacht ist durch einen aufgepfropften Coliinfekt der Gallenwege. Nach unserer Erfahrung scheint das der Fall zu sein, um so mehr, als im allgemeinen bei der Leberlues derartig schwere Krankheitssymptome nicht die Regel bilden.

Auffällig ist, daß wir bei den primär haematogen entstandenen Hepatitiden den Gallensaft fast ausnahmslos steril fanden. Erst dann, wenn es im Verlauf der Hepatitis zur Mitbeteiligung der Gallengänge gekommen war, wenn also durch Krampfzustände in den abführenden Gallenwegen Abflußbehinderungen aufgetreten waren, stieg die Gefahr der aufsteigenden Infektion der Gallenwege durch Colibakterien. In jedem dieser wenigen Fälle änderte sich der Charakter der Krankheit. Es traten meist die typischen Erscheinungen des Coliinfektes auf.

Zusammenfassung: Bei völligem Säuremangel und Untersäuerung des Magens ist die Keimfreiheit von Magen, Duodenum und Gallenwegen gefährdet. Wahrscheinlich kommt es zu einer Störung in der Correlation der Fermente des Duodenal-, Pankreas- und Gallensaftes und damit zu einer Herabminderung der Widerstandskraft gegen aufsteigende Darmkeime. Die ätiologischen Beziehungen des Säuremangels zum Zustandekommen einer Gallenwegsinfektion mit Colibakterien sind aber nicht eindeutig. Denn auch bei Hyperacidität kommt es zum Gallenwegsinfekt, besonders dann, wenn gleichzeitig ein Gallensteinleiden besteht. Zur Manifestierung der Coliinfektion der Gallenwege scheinen überhaupt immer Gallenflußstörungen notwendig zu sein. Je mehr Hindernisse dem Gallenfluß entgegenstehen, um so mehr ist die Möglichkeit der Infektion gegeben. Auch alle Lebererkrankungen, bei denen krankhafte Prozesse des Interstitiums und der Gallengänge im Vordergrund stehen, sind durch die ascendierende Coliinfektion bedroht. Bei primären Parenchymerkrankungen der Leber ist die Gefahr einer Infektion durch Colibakterien erst dann vorhanden, wenn sekundär die Gallengänge mitergriffen werden.

V. Bakteriologie: In Anlehnung an die Gruber-Widal'sche Reaktion stellten wir Verdünnungen von Patientensera her und beobachteten die Agglutination der aus der Galle gezüchteten Colibakterien. Von 527 colihaltigen Gallensäften stellten wir den Versuch 87mal an und benutzten physiologische Kochsalzlösung mit Colibakterienaufschwemmung als Kontrolle. Wir sahen recht verschiedenartigen Ausfall des Versuches. Einmal trat Agglutination bei Verdünnung von 640 auf,

manchmal bei 320, in anderen Fällen wieder nur bei 80, manchmal auch gar nicht. Ein gesetzmäßig gleicher Ausfall der Agglutinationsprobe, der einen Schluß auf die Schwere der Erkrankung und ihren Verlauf zuließe, wurde nicht beobachtet.

Nicht immer handelte es sich um typischen Coli. Oft konnten wir durch Kontrolluntersuchungen des Landesuntersuchungsamtes Stuttgart die Diagnose Paracoli sichern. Neben typischem Coli war häufig das Wachstum schleimbildender Colistämme zu beobachten, seltener war Haemolyse.

Im Verlauf der Beobachtung wurden bei vielen Kranken mehrfache Sondenkontrollen durchgeführt. Gar nicht so selten kam es vor, daß bei Wiederholungen Paracoli gefunden wurde, während bei der ersten Sonde typischer Coli im Gallensaft nachweisbar war. Das Umgekehrte kam ebenfalls vor. Der Grund dieses wechselnden Befundes ist unklar. Eine Eigenart des Krankheitsverlaufes war aus diesen schwankenden Befunden nicht abzuleiten.

In einem Falle ließen sich aus demselben Gallensaft typischer Coli und zugleich Paracoli herauszüchten. Beide Stämme wurden durch das Eigenserum in Verdünnung von 640 agglutiniert. Bei demselben Kranken fand sich im Stuhl nur atypischer Coli, der ebenfalls bei 640 agglutiniert wurde. Bei einem anderen Kranken fiel das Zusammentreffen von Coli und Proteus im Gallensaft auf, im Stuhl fanden sich die gleichen Keime in Gemeinschaft. Eine Agglutination trat nur beim Coli ein, beim Proteus fiel die Agglutinationsprobe negativ aus. Bei einem Kranken wurde der aus einem paraproktitischen Absceß gewonnene Coli durch das Eigenserum in derselben Höhe agglutiniert wie der aus dem Gallensaft stammende Coli.

VI. Therapie: Das naheliegendste wäre, durch Gaben von Desinfizientien die Keimfreiheit der Gallenwege wiederherzustellen. Wenn wir auch im Reagenzglasversuch bei vielen Stoffen eine baktericide Wirkung auf Colibakterien fanden, so war nach unserer Erfahrung die perorale und intravenöse Zufuhr solcher Stoffe ohne Einfluß auf die bestehende Bakteriocholie. Wir wendeten Mittel wie Saliformin, Hexamethylentetramin, Cholaktol und Choleflavin peroral, Cylotropin, Pyridium, Prontosil und Trypaflavin intravenös an, ohne jemals bei der schweren Colicholangitis ein Verschwinden der Bakterien zu erreichen. Dagegen konnten wir besonders beim Trypaflavin häufig eine deutliche klinische Besserung mit Absinken der Temperaturen beobachten, einen Erfolg, über den auch J. M. G. Galvan (32) bei 14 Fällen von Gallensepsis berichtet. Wegen der Giftigkeit des Farbstoffes verwendeten wir das Trypaflavin nur bei der ausgesprochen septischen Form des Coliinfektes.

Beim chronischen, mit rezidivierenden septischen Schüben verlaufenden Coliinfekt der Cholangien und Cholangiolen wird auch die sorgfältigste, längere Zeit durchgeführte interne Behandlung keinen Dauererfolg bringen. Bei der Hartnäckigkeit der Beschwerden bleibt dann meist nur der Rat zur Cholecystektomie übrig. Nach unseren Erfahrungen sind die Operationserfolge besonders nach Entfernung

steinfreier, noch funktionstüchtiger, coliinfizierter Gallenblasen schlecht. Wir beobachteten mehrfach, daß erst nach Entfernung einer steinfreien, coliinfizierten Gallenblase ein stürmischer Verlauf mit hohem Fieber und Schüttelfrösten einsetzte, so daß es den Anschein hatte, als ob das bis dahin latente Krankheitsbild erst durch die Cholecystektomie der schweren septischen Form zugeführt worden sei, besonders in den Fällen, in denen jede so notwendige postoperative interne Behandlung vernachlässigt worden war. Wir glauben nicht wie Gundermann (1) und Pribram (44), daß die schlechten Resultate nach Entfernung infizierter Gallenblasen auf Neuinfektionen zurückzuführen sind. Die postoperativen, dauernd rezidivierenden Schübe von Kolik, Fieber, Schüttelfrost und Gelbsucht haben wohl vielmehr ihre Ursache in der hartnäckigen Daueransiedlung der Colibakterien in den Cholangiolen, von wo aus es von Zeit zu Zeit unter toxischen Schädigungen des Leberparenchyms zu den schweren septischen Krankheitserscheinungen kommt. Der Möglichkeit einer kontinuierlichen Beobachtung an mehreren Kranken verdanken wir Untersuchungsergebnisse, die uns zeigen, daß vor der Operation, in der aus dem Operationspräparat und Choledochusdrain gewonnenen Galle wie auch in der kurze Zeit nach der Operation aus der Duodenalsonde fließenden Galle Colibakterien nachgewiesen werden konnten. Denselben Befund erhoben wir auch mehrere Jahre nach der Operation. Der Grund für die schlechten Operationsresultate liegt in der Tatsache, daß weder der Infektionsherd noch die für die Coliinfektion so günstigen Gallenflußstörungen beseitigt werden. Wenn Erb und Barth (11) und Edelmann (12) nachwiesen, daß die schweren entzündlichen Veränderungen beim Coliinfekt sich besonders im Halsgebiet abspielen, so glauben wir bei einigen Kranken beobachtet zu haben, daß außerdem meist der Choledochus schwer betroffen und oft stenosiert ist. Die Operation der Wahl wäre daher die Choledocho-Duodenostomie, bei der der Sekretionsstrom der Galle ungehindert in den Darm treten kann. Zur Sicherung der günstigen Aussichten, die diese Operation hat, ist eine intensive interne Nachbehandlung unerläßlich. In gewissen Zeitabständen durchgeführte Trinkkuren mit Mergentheimer Karlsquelle, Anwendung cholagoger Mittel wie Cholegen, Felamin, Bilival, Cholaktol oder abendliche Gaben von Olivenöl haben zusammen mit diätetischen Maßnahmen eine ausgezeichnete Wirkung auf die gefährlichen Stauungszustände in den Gallenwegen. Wichtig ist eine regelmäßige Lebensweise mit etwa 5 Mahlzeiten am Tage. Durch kleine Atropingaben und heiße Kataplasmierungen wird die Spasmenneigung bei dyskinetischen Störungen wirksam bekämpft. Dem drohenden Vitaminmangel, der nach den Untersuchungen von Stepp und Schröder (49) besonders für das Vitamin C zu befürchten ist, wird man am besten durch intravenöse Cebiongaben begegnen.

Literaturangaben.

1. Gundermann: Ueber Recidive nach Cholecystektomie und die Ergebnisse ihrer Behandlung. (Arch. klin. Chir. 29. 1927.)
2. Gröninger: Zur Bakteriologie der Leichengallenblase, unter Berücksichtigung der Gundermann'schen Befunde.
3. W. Mestitz u. S. Rittner: Zur Bakteriologie der Galle und Gallenblase. (Arch. klin. Chir. 153. 145/160, 1928.)
4. H. Brütt: Zur Frage des Keimgehaltes der Leber beim gesunden und kranken Organismus. (Klin. Wschr. 1928, 38.)
5. Pesch u. Hoffmann: Zur Bakteriologie der Gallenwege. (Mü. med. Wschr. 1928, 40.)
6. Kliewe u. Rose: Bakteriologische Befunde bei Gallenblasenoperationen. (Dtsch. Z. f. Chir. 216/78.)
7. Hosemann: Zur Bakteriologie der Gallenwege bei chron. Entzündung. (Z. f. Chir. 1932. 47.)
8. W. Haase: Untersuchung operativ entfernter Gallenblasen auf ihren Keimgehalt. (Bruns Beitr. 152, 305. 1931.)
9. Appelmans et P. Vassiliadis: Nachprüfung über den Bakteriengehalt bei 60 Resektionen des Magens. (Rev. belge Sci. med. 1932, 3.)
10. Seeber: Klinische und bakteriologische Untersuchungen bei Erkrankungen der Gallenwege. (Dtsch. Arch. klin. Med. 1930, 187.)
11. Erb u. Barth: Tryptisches Ferment im Inhalt exstirpierter Gallenblasen, zugleich ein Beitrag zur Bakteriologie der Galle.
12. Edelmann: Ueber Bakteriologie und Anatomie operativ entfernter Steingallenblasen.
13. Sengaputa: Wirkung der intravenösen Einspritzung von lebenden Coli-Kulturen auf Leber, Gallenblase und Choledochus des Kaninchens. (Beitr. z. Path. Anat. u. z. allgem. Path. 90: 371—391, 1932/33.)
14. Catel u. Pallaschke: Ueber experimentelle Erzeugung einer Enteritis durch Colibakterien. (Jahrb. f. Kinderheilk. 1933. 139, II.)
15. Petermann: Fernresultate der Gallenwegschirurgie. (Arch. klin. Med. 153, 1/8. 1928.)
16. Berkeley Moynihan: (Bull. Soc. Chirurg. Paris 20. 284/227, 1928.)
17. Pribram: Fortschritte in der Erkenntnis der Pathologie und der chirurgischen Behandlung des Gallensteinleidens. (Karlsbader ärztl. Vortr. 11, 371. 1930.)
18. Haberer: Aussprache auf der Chir. Gesellschaft. (Kölner Chirurgenvereinigung 25. 2. 31.)
19. G. Jaure u. W. Busurin: Ueber Baktericidie des Magensaftes.
20. D. Zorn: Ueber Typhus- und Paratyphusinfektion der Gallenwege. Bazillenträger und Cholecystektomie. (Mittl. Grenzg. Med. und Chir. 42. 550. 1931.)

21. H. Boiron: Bakterienflora der Magen- und Duodenalgeschwüre. (Rev. de Chir. 1933. Nr. 9.)

22. D. Giordano: Appendicitis und Colibazillurie. (Riforma med. 1933. Nr. 29.)

23. Desgeorges: Lithiasis biliaire et Colibacillose. (Arch. des Mal. Apparat. digest. 1929. Nr. 9.)

24. J. J. Halbertsma jr.: Duodenaldivertikel und Möglichkeit der Gallenwegsschädigung. (Nederl. Tydsch. Genesk. 1932, 3902, 3906.)

25. Chantriot: Anticolibazillenvaccine bei subhepatischem Absceß nach Gallenblasenperforation. (Arch. des Mal. Appar. digest. 1932. Nr. 8.)

26. A. N. Wolodin: Fermentstörungen im Duodenalsaft bei Cholalithiasis. (Arch. Verdauungskrh. 52. H. 3/4.)

27. A. Vincent: Sur la serotherapie anticolibacillaire. (Bull. Acad. Med. 100, 1232. 1928.)

28. M. Fidler: Cas. lek. cesk. 1928. Nr. 46.)

29. Goia et Halitza: (Arch. des Mal. Appar. Digest. 1931. Nr. 8.)

30. Besredka: (Press. med. 1932. Nr. 19.)

31. Nißla: Mü. med. Wschr. 1933. 80. 760—62.

32. J. M. G. Galvan: Barcelona. Erfahrungen mit Trypaflavin bei Gallensepsis.

33. Beckmann: Mü. med. Wschr. 1928. Nr. 48.

34. Löhr: Dtsch. med. Wschr. 1929. Nr. 41/43.

35. Peters: Z. f. Chir. 1931. Nr. 23.

36. Bertram u. Böhme: Z. f. Chir. 1931. Nr. 43.

37. G. Stirpe: Gazz. med. Roma 1931. H. 2.

38. P. Cazzamali: Riforma med. 1932. H. 45.

39. Th. Shmith: J. of. exper. Med. 48. 351. 1928.

40. L. Aschoff: Verhdl. d. dscht. Gschft. f. Innere Medizin. 10—14. 5. 1932. S. 261—289.

41. F. Umber: ebenda: S. 298—301.

42. V. Schmieden u. H. Niessen: ebenda: S. 302—344.

43. K. Westphal: ebenda: S. 354—363.

44. O. Pribram: ebenda: S. 365—367.

45. H. Horsters: ebenda: S. 373—381.

46. Th. Brugsch: Ergebnisse der ges. Med. Bd. 21. Jhrg. 1936.

47. W. Schulze: Dtsch. Med. Wschr. 1935. Nr. 33.

48. H. Hoffmann: Fortschritte der Ther. (erscheint noch).

49. Stepp, Kühnau, Schroeder: Die Vitamine und ihre klin. Anwendung.

50. Bad Mergentheimer ärztliche Vorträge. Bd. II. Mai. 1936.

Lebenslauf.

Ich wurde als Sohn des Bäckermeisters Johannes Nimz und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Schulz, am 30. Januar 1907 in Hammerstein, Grenzmark Posen-Westpreußen, geboren. Nach Besuch der Volksschule in Hammerstein trat ich in das Fürstin-Hedwig-Gymnasium in Neustettin (Pommern) ein, an dem ich im September 1926 die Reifeprüfung bestand.

Ich studierte vom W. S. 1926/27 bis W. S. 1928/29 in München, S. S. 1929 in Königsberg (Pr.), W. S. 1929/30 in Graz, vom S. S. 1930 bis S. S. 1932 an der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin, wo ich am 6. September 1932 das medizinische Staatsexamen mit Gut bestand. Nach Ableistung des praktischen Jahres am Krankenhaus Westend Berlin erhielt ich am 1. Oktober 1933 die Approbation als Arzt. Nach sieben Monate langer Tätigkeit an der III. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend unter Herrn Chefarzt Dr. Grawitz als selbständiger Stationsarzt bin ich seit dem 1. Mai 1934 ununterbrochen als 1. Assistenzarzt an dem der Reichsversicherungsanstalt für Angestellte Berlin gehörenden, von Herrn Chefarzt Dr. Bein geleiteten Sanatorium Taubertal in Bad Mergentheim tätig.

Mergentheim, den 31. August 1937.

Franz Nimz.